

Badanie ADVANCE-ON na tle innych badań *follow-up* — komentarz do wyników

ADVANCE-ON trial against other follow-up studies

— a comment on the results

Janusz Gumprecht¹, Maciej Małecki², Leszek Czupryniak³, Krzysztof Strojek⁴, Tomasz Klupa², Liliana Majkowska⁵, Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz⁶, Małgorzata Szelachowska⁷

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Zabrzu

²Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

³Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁴Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych Diabetologii i Schorzeń Kardiometabolicznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Zabrzu

⁵Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

⁶Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁷Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetologia Praktyczna* 2015; 4: 29–33

Mimo ogromnego postępu medycyny, wprowadzenia do terapii insuliny i kolejnych grup leków obniżających stężenie glukozy we krwi, a także doskonalenia metod jej monitorowania rozwój późnych powikłań naczyniowych pozostaje najistotniejszym problemem współczesnej diabetologii, w sposób zasadniczy wpływając na skrócenie przewidywanego okresu życia oraz pogorszenie jej jakości.

Dostępne badania wskazują na istnienie ścisłego związku między stopniem i czasem trwania podwyższonego stężenia glukozy we krwi a ryzykiem rozwoju przewlekłych powikłań naczyniowych cukrzycy. Dążenie do normalizacji stężenia glukozy we krwi jest zatem, obok terapii współistniejących zaburzeń gospodarki tłuszczowej, masy ciała i podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego, zgodnie z zaleceniem wielokierunkowego, całościowego leczenia cukrzycy typu 2, kluczowym sposobem zapobiegania lub zwolnienia tempa progresji powikłań naczyniowych. Udowodniły to wyniki dużych badań klinicznych, takie jak *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) dotyczące cukrzycy typu 1 czy *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) dotyczące cukrzycy typu 2. Na podstawie szczegółowej

analizy rezultatów tych badań oraz wyników badań STENO i STENO-2, a także dużych badań klinicznych z 2008 roku — *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), *Action in Diabetes and Vascular Disease-Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE) i *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) można stwierdzić, że dążenie do optymalnego wyrównania glikemii nie przynosi korzyści wszystkim chorym na cukrzycę typu 2. Największa efektywność i bezpieczeństwo takiej terapii dotyczy pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą lub chorujących krótko, dość dobrze wyrównanych metabolicznie, u których dotychczas nie rozwinęły się powikłania makroangiopatyczne.

Badanie ADVANCE prowadzono w latach 2001–2008 w 215 ośrodkach, które włączyły do próby ponad 11 tys. chorych na cukrzycę typu 2 z obecnymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, obejmujących bardzo różne populacje pacjentów z 20 krajów świata, zlokalizowanych na różnych kontynentach. Średni wiek chorych w chwili rozpoczęcia badania wynosił 66 lat, średni czas trwania cukrzycy — 8 lat, średnie wartości hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) — 7,5%, a wartości ciśnienia tętniczego — 145/81 mm Hg.

Chorych randomizowano albo do leczenia przeciwcukrzycowego typowego dla danego ośrodka, albo do grupy interwencyjnej w zakresie glikemii, w której dodatkowo stosowano gliklazyd MR w daw-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Janusz Gumprecht
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Diabetologii i Nefrologii
Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. 3 Maja 13/15, 41–800 Zabrze
tel. 32 271 2511
faks 32 271 4617

ce 60–120 mg/dobę, przyjmując jako cel terapeutyczny wartość $HbA_{1c} < 6,5\%$. Każda z badanych grup objęła około 5,5 tys. osób (randomizacja 1:1). Drugi sposób interwencji, przeprowadzony niezależnie od pierwszego, obejmował łączne podawanie perindopilu w dawce 4 mg i indapamidu w dawce 1,5 mg, w postaci preparatu złożonego, podawanego dodatkowo, niezależnie od rutynowo stosowanej terapii hipotensyjnej, przy czym wartości docelowe ciśnienia tętniczego nie zostały zdefiniowane. Każda z grup objęła również około 5,5 tys. chorych, ponieważ randomizację prowadzono w stosunku 1:1. Czas obserwacji pacjentów w ramieniu hipoglikemizującym wynosił około 5 lat, a w ramieniu hipotensyjnym około 4,4 roku. Obserwowane pierwszorzędowe punkty końcowe badania ADVANCE objęły powikłania o typie makroangiopatii i mikroangiopatii analizowane łącznie lub oddzielnie. Powikłania makroangiopatyczne zdefiniowano jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu niezakończony zgonem. Powikłania o typie mikroangiopatii związane z funkcją nerek objęły pojawienie się lub pogorszenie nefropatii cukrzycowej oceniane na podstawie wystąpienia makroalbuminurii, podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy do wartości $\geq 200 \mu\text{mol/l}$, włączenia dializoterapii lub wystąpienia zgonu z przyczyn nerkowych. Okulistyczne powikłania mikroangiopatyczne definowano także jako rozwój lub pogorszenie retinopatii diagnozowane na podstawie wystąpienia retinopatii proliferacyjnej, obrzęku plamki żółtej, zabiegu laseroterapii lub wystąpienia utraty wzroku. Punkty drugorzędowe objęły: zgony z wszystkich przyczyn, zgony sercowo-naczyniowe, duże incydenty wieńcowe (zgony sercowe, zawały serca nie zakończone zgonem), wszelkie incydenty wieńcowe (ostre zespoły wieńcowe, zawały nieme, rewaskularyzacje naczyń wieńcowych, hospitalizacje z powodu niestabilnej choroby wieńcowej), duże incydenty naczyniowo-mózgowe (zgony z powodu choroby naczyniowej mózgu, udary niezakończony zgonem) i inne incydenty naczyniowo-mózgowe (w tym przemijające niedokrwienie mózgu i krwawienia podpajęczynówkowe). Do punktów drugorzędowych zaliczono także powikłania o typie nefropatii i retinopatii, definiowane jak powyżej, ale wówczas, gdy były one analizowane oddzielnie. Jako drugorzędowe punkty oceny ujęto ponadto niewydolność serca (hospitalizacje, pogorszenie stanu i zgony z tego powodu), choroby naczyń obwodowych, pojawienie się lub pogorszenie neuropatii, demencję, hospitalizacje.

W grupie interwencji w zakresie leczenia hipoglikemizującego obserwowano przez cały czas istotnie mniejsze wartości HbA_{1c} , które na zakończenie badania wynosiły średnio $6,5\%$ vs. $7,3\%$ ($p < 0,001$). Spośród badań z 2008 roku jedynie w ADVANCE intensywna terapia glikemii oparta na gliklazydzie MR skutkowała, w porównaniu z leczeniem standardowym, 10-procentowym zmniejszeniem częstości występowania wszystkich powikłań naczyniowych cukrzycy. Redukcja ta była przede wszystkim konsekwencją korzystnego wpływu intensywnego leczenia na ryzyko nefropatii, które zostało obniżone aż o 21%. Należy też podkreślić, że intensywne leczenie wiązało się z obniżeniem o 65% częstości występowania terminalnej niewydolności nerek wymagającej terapii nerkozastępczej. Ponadto leczenie intensywne wiązało się z obniżeniem o 30% częstości występowania białkomoczu, będącego uznanym markerem ryzyka sercowo-naczyniowego. Zaobserwowano również 12-procentowy trend w kierunku obniżenia liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie leczonej intensywnie. Trzeba jednak zaznaczyć, że nie stwierdzono znamienego wpływu zintensyfikowanego leczenia na częstość występowania zawałów serca, udarów mózgu, śmiertelności sercowo-naczyniowej i całkowitej.

W grupie interwencji w zakresie leczenia hipotensyjnego (perindopril/indapamid) przez cały okres trwania badania obserwowano istotnie mniejsze wartości ciśnienia skurczowego (śr. o 6,5 mm Hg; $p < 0,0001$) i rozkurczowego (śr. o 2,2 mm Hg; $p < 0,0001$). W grupie otrzymującej dodatkowy lek hipotensyjny stwierdzono zmniejszenie ryzyka względnego powikłań makro- i mikronaczyniowych ocenianych łącznie o 9%, wszystkich zgonów o 14%, zgonów sercowo-naczyniowych o 18% oraz redukcję ryzyka względnego rozwoju/pogorszenia nefropatii o 21%. Nie zanotowano obniżenia ryzyka powikłań o typie makroangiopatii i mikroangiopatii rozpatrywanych oddzielnie ani zmniejszenia ryzyka rozwoju/pogorszenia retinopatii.

Wyniki badania *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) i będącej jego przedłużeniem części obserwacyjnej — *Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications* (EDIC) — wykazały istotne znaczenie intensywnej kontroli glikemii w zmniejszeniu częstości powikłań naczyniowych w cukrzycy typu 1 oraz dały podstawy do zaproponowania terminu określanego mianem pamięci metabolicznej. Pod pojęciem tym rozumie się korzystne zmiany w odniesieniu do powikłań

naczyniowych cukrzycy uzyskane w następstwie jej intensywnej terapii, które utrzymują się mimo powrotu do zwykłego, rutynowego, a często także gorszego wyrównania metabolicznego choroby. Zjawisko to w badaniu DCCT/EDIC obserwowano nie tylko w odniesieniu do retinopatii i nefropatii, lecz także (EDIC) w stosunku do powikłań makronaczyniowych, gdzie ryzyko sercowo-naczyniowe było mniejsze w grupie początkowo, w fazie badania randomizowanego, leczonej intensywnie. Podobnie dane pochodzące z 10-letniej obserwacji chorych na cukrzycę typu 2, którzy uprzednio uczestniczyli w randomizowanej części badania UKPDS, a po okresie leczenia intensywnego lub konwencjonalnego wrócili do standardowej terapii, wskazują na utrzymywanie się korzystnych efektów naczyniowych wśród osób leczonych intensywnie od początku rozpoznania choroby.

Takich zależności nie zanotowano natomiast w kontynuacji badania ADVANCE, które nie wykazało korzyści z uprzedniej intensywnej kontroli glikemii, poprzedzającej obserwację odległą, w liczącej 8494 chorych populacji badania ADVANCE-ON.

ADVANCE-ON było badaniem obserwacyjnym, które podjęto w 2010 roku, czyli 2 lata po zakończeniu próby ADVANCE. Do badania zaproszono te same ośrodki i tych samych chorych, którzy uczestniczyli w badaniu randomizowanym, przy czym przez okres 2 lat między badaniami chorzy byli leczeni przez lekarzy prowadzących w sposób dowolny, zgodny z lokalnymi zwyczajami i wytycznymi. Łącznie do badania włączono około 8,5 tys. osób. Z pierwotnych grup interwencji lub obserwacji w zakresie glikemii do badania ADVANCE-ON włączono grupy, z których każda liczyła ponad 4,2 tys. pacjentów. Z grup interwencji/obserwacji nadciśnieniowej także włączono dwie grupy liczące ponad 4,2 tys. chorych. Kohorta uczestników badania ADVANCE-ON była w pełni reprezentatywna dla pierwotnej populacji badania ADVANCE, ponieważ charakterystyka wyjściowa pacjentów w pełni pokrywała się z charakterystyką chorych włączanych i randomizowanych do badania ADVANCE, zarówno w odniesieniu do wieku, wyjściowego wyrównania cukrzycy, wartości ciśnienia tętniczego, obecności schorzeń sercowo-naczyniowych czy mikroangiopatii. W latach 2010–2013/2014 chorzy zostali objęci 3-letnią obserwacją, którą ukończyło 5,1 tys. z nich. Wizyty odbywały się każdego roku.

Oceniane punkty pierwszorzędowe w badaniu ADVANCE-ON objęły zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu (łącznie: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu niezakończony zgonem).

Punkty drugorzędowe objęły zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu (zakończone lub niezakończone zgonem) i duże powikłania mikroangiopatyczne obejmujące łącznie nefropatię i retinopatię. Definicja mikroangiopatii była inna niż w badaniu ADVANCE. Dla nefropatii była to dializoterapia lub zgon z przyczyn nerkowych, dla retinopatii — laseroterapia lub utrata wzroku. Dane w badaniu ADVANCE-ON zbierano głównie na podstawie informacji ankietowych uzyskanych telefonicznie od lekarzy, od chorych lub ich rodzin, rzadziej w czasie wizyt domowych lub w trakcie osobistych wizyt pacjentów u lekarza. Wywiad obejmował także leczenie stosowane w chwili włączenia do badania ADVANCE-ON. U około 2 tys. chorych w czasie pierwszej wizyty badania ADVANCE-ON wykonano/zebrano dane obejmujące wartości HbA_{1c} , ciśnienia tętniczego, stężenia kreatyniny w surowicy oraz stężenia albuminy i kreatyniny w moczu.

Obserwacja chorych w badaniu ADVANCE-ON wykazała, że grupy nie różniły się pod względem terapii stosowanej po zakończeniu badania randomizowanego ADVANCE i parametrów, takich jak HbA_{1c} i ciśnienie tętnicze.

W grupie chorych otrzymujących wcześniej perindopril/indapamid stwierdzono różnicę w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych — mniejsze ryzyko zgonu z wszystkich przyczyn (HR 0,91; 95% CI 0,84–0,99; $p = 0,03$) i różnicę dotyczącą jednego z punktów drugorzędowych — mniejsze ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 0,88; 95% CI 0,77–0,99; $p = 0,04$).

Wyniki badania ADVANCE-ON potwierdzają korzyści aktywnego leczenia hipotensyjnego u chorych na cukrzycę typu 2. Osiągnięty w pierwszych 4 latach sukces terapeutyczny stwarza szansę na dłuższe przeżycie. Stało się tak niezależnie od wyjściowego ciśnienia tętniczego krwi oraz od zbliżonych jego wartości stwierdzanych w obu grupach w części obserwacyjnej badania (137/74 mm Hg i 138/75 mm Hg). Pamiętając, że uczestnicy ADVANCE-ON stanowili reprezentatywną populację dla badania ADVANCE, trzeba jednak dodać, że po zakończeniu prospektywnego badania randomizowanego osoby z aktywnego ramienia hipotensyjnego zaprzestały w zdecydowanej większości (> 90%) stosować złożony preparat perindopril-indapamid. Ponadto niektórzy zaprzestali przyjmowania jakichkolwiek leków hipotensyjnych. To wszystko tylko umacnia

wnioski płynące z aktywnego ramienia hipotensyjnego w części interwencyjnej badania. Metodologia badania ADVANCE-ON pozwala ocenić odległe następstwa po ponad 4-letniej interwencji, ale nie daje odpowiedzi na pytanie dotyczące skali korzyści, których można by się spodziewać po wydłużeniu czasu przyjmowania przez chorych na cukrzycę typu 2 złożonego preparatu perindopril-indapamid.

Rezultaty badania ADVANCE-ON stanowią uzupełnienie i wzmocnienie analiz odległych wyników z innych badań, czyli części obserwacyjnej *Heart Outcomes Prevention Evaluation–The Ongoing Outcomes* (HOPETOO) czy *Systolic Hypertension in Europe* (Syst-Eur trial). W pierwszym z wymienionych, w populacji osób z chorobami sercowo-naczyniowymi i/lub cukrzycą, korzyści w zakresie zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu utrzymywały się po kilku latach, pomimo zrównania średnich wartości ciśnienia tętniczego w obu grupach obserwowanych uprzednio w części randomizacyjnej badania. Podobne, przedłużone w czasie korzyści z interwencji hipotensyjnej odnotowano także w drugim z wymienionych badań, przeprowadzonym w populacji osób w wieku podeszłym z izolowanym skurczowym nadciśnieniem tętniczym. Odległe korzyści wynikające z aktywnej terapii nadciśnienia tętniczego nie utrzymywały się po 10 latach obserwacji u chorych na cukrzycę typu 2 uczestniczących w badaniu UKPDS. Jednak uczestnicy obu badań, UKPDS i ADVANCE, różnili się pod wieloma względami, między innymi czasem trwania cukrzycy, stopniem kontroli glikemii, ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz stosowanymi lekami, zarówno przeciwhiperglikemicznymi, hipotensyjnymi, jak i hipolipemizującymi. Uczestnicy badania ADVANCE byli starsi, z wieloletnią cukrzycą typu 2, a co trzeci z nich przeżył incydent sercowo-naczyniowy. Należy pamiętać, że kontrola glikemii nie była najgorsza, gdyż u większości wartość HbA_{1c} nie przekraczała 8%. Wyniki odległe badania ADVANCE-ON powinny być postrzegane przez pryzmat takich właśnie pacjentów.

Intensywna kontrola glikemii w obserwacji długoterminowej badania ADVANCE-ON nie wpływała zarówno na śmiertelność całkowitą, jak i sercowo-naczyniową [HR odpowiednio 1,00 (95% CI 0,92–1,08) i 1,00 (95% CI 0,92–1,08)].

Nie stwierdzono także różnic w zakresie wpływu intensywnej kontroli glikemii w obserwacji przedłużonej badania ADVANCE-ON na ryzyko występowania dużych epizodów makronaczyniowych (złożony, pierwszo-

rzędowy punkt końcowy definiowany podobnie jak w części randomizowanej badania ADVANCE jako niezaokończony zgonem zawał serca, niezakończony zgonem udar mózgu lub zgon sercowo-naczyniowy; HR 1,00; 95% CI 0,92–1,08) i mikronaczyniowych (złożony, drugorzędowy punkt końcowy definiowany jako konieczność terapii nerkozastępczej, zgon z przyczyn nerkowych, konieczność wykonania fotokoagulacji siatkówki lub utrata widzenia w którymkolwiek oku; HR 0,92; 95% CI 0,80–1,05).

Korzyści naczyniowe w badaniu ADVANCE-ON wynikały głównie z, utrzymanego w obserwacji odległej, korzystnego wpływu intensywnej terapii hipoglikemizującej opartej na gliklazydzie MR na częstość wystąpienia i progresji nefropatii cukrzycowej wyrażonej zmniejszeniem ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek (skumulowana redukcja ryzyka w obserwacji całkowitej obejmującej 9,9 roku — 46%; HR 0,54; 95% CI 0,34–0,85; $p = 0,007$). Powyższa obserwacja ma także znaczenie praktyczne, wskazuje bowiem jednoznacznie, że u pacjentów z długo trwającą cukrzycą typu 2 intensywna kontrola glikemii jest kluczowa dla prewencji ważnych klinicznie nerkowych punktów końcowych.

Jako przyczynę obserwowanych różnic w długoterminowych korzyściach wynikających z uprzedniej intensywnej terapii hipoglikemizującej stwierdzonych w badaniu ADVANCE-ON w odniesieniu do wyników badań DCCT/EDIC czy UKPDS sugerowany jest starszy wiek analizowanej populacji w odniesieniu do pierwszego z wymienionych badań lub też istotnie dłuższy czas trwania choroby w porównaniu z badaniem UKPDS. Istotnym elementem wydaje się również międzygrupowa różnica w wyrównaniu metabolicznym wyrażona wartością HbA_{1c} (0,67% w okresie 5 lat dla populacji badania ADVANCE vs. 2% w okresie 6,5 roku dla populacji badania DCCT czy też 0,9% w okresie 10 lat dla populacji badania UKPDS). Warto podkreślić, że wyjściowe wartości HbA_{1c} były także różne w analizowanych badaniach (> 8,5% w DCCT i UKPDS vs. 7,5% w ADVANCE), co mogło wpływać na wyniki końcowe. Ponadto okres obserwacji w badaniu ADVANCE-ON był istotnie krótszy (5 lat vs. > 10 lat w DCCT i UKPDS), co może być okresem niewystarczającym do ujawnienia się korzyści naczyniowych.

Podsumowując, należy stwierdzić, że wyniki badania ADVANCE-ON potwierdziły generalnie wnioski płynące z większości wcześniejszych randomizowanych badań klinicznych i ich otwartych kontynuacji, dotyczące braku dowodów na korzyści wynikające z intensywnej

terapii hipoglikemizującej w długotrwałej cukrzycy typu 2 na redukcję umieralności oraz zdarzeń o charakterze makroangiopatii. Pokazały one natomiast zmniejszenie nerkowych punktów końcowych. Wyniki ramienia hipotensyjnego wskazują na potrzebę intensywnego leczenia hipotensyjnego, ponieważ skutkuje ono redukcją punktów końcowych o charakterze mikro- i makroangiopatii u pacjentów o opisanej charakterystyce.

Piśmiennictwo

- Standards of medical care in diabetes — 2015: summary of revisions. *Diabetes Care* 2015; 38 (supl.): S4. PubMed PMID: 25537706. Epub 2014/12/30.
- Patel A.; ADVANCE Collaborative Group; MacMahon S., Chalmers J. i wsp. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–840.
- Zoungas S., Chalmers J., Neal B. i wsp.; for the ADVANCE-ON Collaborative Group. follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 1392–1406.
- Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Neil H.A., Matthews D.R. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1565–1576.
- Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1577–1589.
- Adler A.I., Stratton I.M., Neil H.A. i wsp. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412–419.
- Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. i wsp. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2545–2559.
- Duckworth W., Abraira C., Moritz T. i wsp. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 129–139.
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2545–2559.
- Perkovic V., Heerspink H.L., Chalmers J. i wsp. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2013; 83: 517–523.
- Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen G.V., Parving H.H., Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 383–393.
- Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 580–591.
- Bosch J., Lonn E., Pogue J., Arnold J.M., Dagenais G.R., Yusuf S.; HOPE/HOPETOO Study Investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension. *Circulation* 2005; 112: 1339–1346.
- Staessen J.A., Thijs L., Fagard R. i wsp.; Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J. Hypertens.* 2004; 22: 847–857.